

Ulfa, et al., Efek Pati Resisten Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) terhadap Indeks HOMA-IR

Efek Pati Resisten Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) terhadap Indeks HOMA-IR dan HOMA-B Tikus Model Diabetes

(Effect of Cassava (*Manihot esculenta* Crantz) Resistant Starch on HOMA-IR and HOMA-B Indexes in Diabetic Rat Models)

Maria Ulfa, Elly Nurus Sakinah, Yohanes Sudarmanto, Jauhar Firdaus
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jl. Kalimantan no.37 Kampus Tegalboto, Jember 68121
e-mail: ellyns.fk@unej.ac.id; ulfamaria873@gmail.com

Abstract

Insulin resistance is a condition in which target organs fail to respond normally to insulin. Cassava contains 9,69 percent starch that resist to digestive enzyme in intestine and has been shown to increase insulin sensitivity and enhance β cell function. The aim of this study was to analyze the difference effect of native cassava starch and cassava resistant starch consumption on insulin resistance and β cell function indexes. This study was quasy experimental research with post-test only control group design using 16 male wistar strain rats divided into four groups: K1 (normal rats with standard diet), K2 (diabetic rats with standard diet), P1 (diabetic rats with native cassava starch diet) and P2 (diabetic rats with cassava resistant starch diet). The rats were fed with high fat diet and injected with low-dose streptozotocin to mimic the patogenesis of type 2 diabetes. The rats were then fed with assigned diet for 28 days. The data collection was obtained from laboratory examination of fasting plasma glucose and fasting plasma insulin to determine HOMA-IR and HOMA-B indexes. Post Hoc analysis showed no difference in both indexes between native cassava starch and cassava resistant starch fed groups ($p>0,05$).

Keywords: cassava, resistant starch, HOMA-IR, HOMA-B

Abstrak

Resistensi insulin merupakan kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target yang secara normal merespon aktivitas hormon insulin. Singkong mengandung 9,69% pati yang tidak terdegradasi oleh enzim pencernaan di usus halus dan telah terbukti dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki fungsi sel β pankreas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek pemberian pati singkong alami dan pati resisten singkong terhadap indeks resistensi insulin dan fungsi sel β pankreas. Desain penelitian yang digunakan adalah *quasy experimental post-test only control group design* menggunakan 16 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu K1 (tikus normal dengan diet standar), K2 (tikus diabetes dengan diet standar), P1 (tikus diabetes dengan diet pati singkong alami) dan P2 (tikus diabetes dengan diet pati resisten singkong). Tikus diinduksi diabetes menggunakan diet tinggi lemak dan streptozotocin dosis rendah. Tikus diberikan diet sesuai kelompok perlakuan selama 28 hari. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa dan insulin plasma puasa untuk menentukan indeks HOMA-IR dan HOMA-B. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p>0,05$) indeks HOMA-IR dan HOMA-B pada kelompok yang diberikan diet pati singkong alami dan pati resisten singkong.

Kata kunci: singkong, pati resisten, HOMA-IR, HOMA-B

Pendahuluan

Resistensi insulin merupakan kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target yang secara normal merespon aktivitas hormon insulin. Prevalensi resistensi insulin pada populasi kulit putih sebesar 3-16%, lebih rendah 2% dari jumlah yang dilaporkan di Jepang [1]. Sekitar 10% penduduk kota besar di Indonesia mengalami resistensi insulin [2]. Resistensi insulin dapat terjadi melalui beberapa mekanisme diantaranya induksi oleh asam lemak bebas dan sitokin proinflamasi. Asam lemak yang terakumulasi di jaringan akan menginduksi resistensi insulin terutama pada organ hati dan otot. Hipotesis Randle menyatakan mekanisme induksi resistensi insulin oleh asam lemak ini terjadi akibat kompetisi substrat (siklus glukosa-asam lemak) untuk berikatan dengan reseptor insulin [3]. *Adipose macrophage tissue* dapat mensekresikan berbagai sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL- β), interleukin-6 (IL-6), *tumour necrosis factor alpha* (TNF- α), *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) dan angiotensinogen yang dapat memodulasi kerja insulin dan ikut berperan menyebabkan disfungsi sel β pankreas [4].

Konsumsi pati resisten (RS) dapat memperbaiki keadaan resistensi insulin [5]. Pati resisten didefinisikan sebagai sejumlah pati dan produk hasil degradasinya yang tidak dapat diserap di usus halus pada individu yang sehat [6]. Penelitian pada tikus wistar yang diberi diet RS selama 14 hari menunjukkan penurunan berat badan dan massa lemak, serta penurunan ekspresi enzim yang berhubungan dengan sintesis asam lemak seperti *fatty acid synthase* dan *malic enzyme* [7]. *Short chain fatty acids* yang dihasilkan dari fermentasi RS dapat menghambat lipolisis jaringan lemak sehingga asam lemak yang beredar di sirkulasi menurun [5]. Penelitian lain pada tikus yang diinduksi streptozotocin menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) [8]. Hormon ini merupakan inkretin penting dalam stimulasi ekspresi gen yang mengatur sekresi proinsulin, menghambat sekresi glukagon, memperlambat *gastric emptying*, dan meningkatkan densitas sel β pankreas melalui stimulasi proliferasi sel dan hambatan apoptosis sel [9].

Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) merupakan salah satu sumber karbohidrat lokal Indonesia yang menduduki urutan ketiga terbesar setelah padi dan jagung. Secara alami, 9,69% dari komponen pati singkong bersifat

resisten, lebih besar dibandingkan jumlah RS didalam pati jagung (1,16%) dan pati kentang (6,30%). Tingkat resistensi bahan makanan terhadap hidrolisis enzim amilase dapat ditingkatkan melalui proses modifikasi *autoclaving-cooling*. Metode ini akan menghasilkan RS tipe III yang memiliki sifat lebih stabil terhadap panas, sangat kompleks, dan tahan terhadap enzim amilase [10].

Homeostasis model assessment (HOMA) adalah metode pengukuran resistensi insulin dan fungsi sel β pankreas non-invasif dengan formula yang merupakan turunan dari pemeriksaan kadar glukosa dan insulin plasma. Metode ini paling sering digunakan pada manusia dan hewan coba dengan sensitivitas mencapai 90% [11]. Berdasarkan potensi pati singkong sebagai bahan baku RS tipe III, perlu dilakukan pengujian pemberian pati singkong alami dan pati resisten singkong terhadap indeks resistensi insulin dengan metode *homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) dan fungsi sel β pankreas dengan metode *homeostasis model assessment-beta cell* (HOMA-B).

Metode Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah *quasy experimental post-test only control group design* dan telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan no. 1.201/H25.1.11/KE/2017. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi, Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran, dan Laboratorium Analisis Terpadu Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember.

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan strain Wistar. Besar sampel ditentukan menggunakan *software* G-power sebanyak 16 ekor. Tikus dibagi menjadi empat kelompok yakni kelompok kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), perlakuan 1 (P1), dan perlakuan 2 (P2). Pengelompokan dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Kriteria inklusi sampel penelitian meliputi berat badan 150-200 gram, jenis kelamin jantan, umur 2-3 bulan, dan kondisi sehat fisik ditandai dengan nafsu makan baik dan berperilaku normal. Kriteria eksklusi adalah tikus yang sakit selama masa adaptasi, dan kriteria *drop out* adalah tikus mengalami diare yang ditandai dengan feses tak berbentuk dan mengalami kematian selama masa penelitian.

Ekstraksi pati singkong dilakukan dengan

cara umbi singkong dikupas, dicuci hingga bersih dan dihancurkan. Selanjutnya singkong disuspensikan dengan air (rasio singkong:air = 1:4) selama 24 jam. Endapan pati selanjutnya dikeringkan dibawah sinar matahari. Pati singkong yang telah kering disaring dengan saringan 100 mesh. Teknik pembuatan pati resisten singkong mengacu pada metode Lehmann. Pati singkong disuspensikan dengan air (rasio pati:air = 1:4). Kemudian suspensi dipanaskan menggunakan autoklaf selama 30 menit pada suhu 121°C. Setelah dipanaskan, pasta pati didinginkan dan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam. Pasta pati dikeringkan menggunakan *freezedryer* pada suhu 55-65°C selama 24 jam, dihaluskan dan disaring. Pati singkong alami dan pati resisten singkong terlebih dahulu dilakukan analisis daya cerna untuk mengetahui pengaruh perlakuan modifikasi pati terhadap kadar RS yang dihasilkan.

Tikus diaklimatisasi dengan kondisi tempat penelitian, pakan dan minum selama tujuh hari. Setelah aklimatisasi (hari ke-8), kelompok K2, P1 dan P2 diberikan diet kuning telur bebek sebanyak 1% berat tubuh atau 0,01 mL/gBB/hari. Berat badan tikus ditimbang seminggu sekali. Empat minggu setelah pemberian diet, tikus dipuasakan selama 6 jam (07.00-13.00 WIB), kemudian diinjeksi dengan STZ dosis rendah (35 mg/kgBB dalam sodium buffer citrat 0.1 M pH 4.5) secara intraperitoneal. Kemudian ditunggu selama 1 minggu dan diukur toleransi glukosa oral untuk mengonfirmasi adanya keadaan resistensi insulin. Tikus dipuasakan selama 12 jam, dilanjutkan dengan pembebanan dekstrosa sebanyak 2 gram/kgBB peroral. Sampel darah diambil melalui insisi vena *Saphena* ±1-2mm dari ujung ekor tikus pada menit ke-120. Kadar glukosa dibaca menggunakan glukometer. Nilai *cut off* untuk tes toleransi glukosa oral tikus adalah 10,4 mmol/L [12].

Setelah tercapai kondisi resistensi insulin yang ditandai dengan toleransi glukosa terganggu, dilakukan intervensi berupa pemberian diet. Kebutuhan energi tikus wistar jantan usia 2-3 bulan perhari adalah 68,6 kkal yang setara dengan 20-30 gram pakan standar. Pada penelitian ini kelompok kontrol diberikan diet pakan standar sebanyak 30 gram selama 28 hari. Pakan perlakuan diformulasikan untuk mencapai isokalori dengan 2/3 dari total kalori digantikan pati singkong alami dan pati resisten singkong. Oleh karena itu, kelompok P1 diberikan diet pati singkong alami sebanyak 20

gram dikombinasi dengan 10 gram pakan standar, sedangkan kelompok P2 diberikan diet pati resisten singkong sebanyak 20 gram dikombinasi dengan 10 gram pakan standar. Diet diberikan secara *ad libitum* selama 28 hari dan *intake* makanan ditimbang setiap hari.

Tikus dipuasakan selama 8 jam kemudian diterminasi. Sampel diambil secara *intracardiac* sebanyak 5 cc dan dimasukkan kedalam tabung EDTA. Kadar GDP ditentukan dengan metode *glucose-oxidase-phenol 4-aminoantipyrine* menggunakan GOD-PAP kit merk Diasys. Pengukuran kadar insulin puasa dengan metode sandwich-ELISA menggunakan insulin ELISA kit for rats merk Elabscience. Hasil pengukuran kadar glukosa dan insulin plasma puasa dimasukkan kedalam formula HOMA-IR untuk menentukan indeks resistensi insulin dan formula HOMA-B untuk menentukan indeks fungsi sel β pankreas.

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPI} \times \text{FPG} / 2430 \text{ [13]}$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{FPI} / \text{FPG} - 3,5 \text{ [14]}$$

Keterangan

FPI : *fasting plasma insulin* ($\mu\text{U/mL}$)

FPG : *fasting plasma glucose* (mg/dL)

Data yang diperoleh dari penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel. Data diuji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas *Levene test*. Data HOMA-IR yang terdistribusi normal dan homogen dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc Tukey*. Data HOMA-B yang terdistribusi normal namun tidak homogen, dianalisis menggunakan uji nonparametrik *Kruskall Wallis* dan *Mann Whitney U test*.

Hasil

Hasil analisis daya cerna pati dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel. 1 Hasil Analisis Daya Cerna Pati

Sampel	Absorbansi	Kadar Maltosa (ppm)	Daya Cerna (%)
Pati murni	0,22	206,9	100
Pati singkong alami	0,089	76,9	37
pati resisten singkong	0,064	51,9	25

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui terjadi penurunan daya cerna pada pati resisten singkong sebanyak 12% dibanding pati singkong alami.

Tabel 2. Rata-rata dan *Standar Error Mean* Kadar Glukosa darah Posprandial

Sampel penelitian (n=16)	Kadar glukosa darah 2 jam posprandial (mmol/L)
Kelompok K1	5,56±0,67
Kelompok K2	15,6±9,25
Kelompok P1	15,48±10,17
Kelompok P2	14,84±5,1

*Data disajikan sebagai rata-rata ± SEM

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui terdapat peningkatan kadar glukosa darah 2 jam setelah pembebanan glukosa pada kelompok K2, P1 dan P2 melebihi 10,4 mmol/L.

Tabel 3. Rata-rata *Intake* Makanan dan Parameter Darah *Post* Perlakuan

Kelompok	K1	K2	P1	P2	p*
<i>Intake</i> makanan (g)	17,73	21,4	16,63	15,68	NS
Kadar GDP (mmol/L)	5,74	6,57	6,65	6,25	NS
Kadar insulin (ng/dL)	16,79	87,83	32,41	34,08	S
HOMA-IR ^t	15,3 ^{ab}	94,19	32,9 ^{ac}	32,5 ^{bc}	S
HOMA-B ^t	96,93 ^{de}	439,7	185 ^{df}	200 ^{ef}	S

*p-value < 0,05 dikatakan signifikan (S);
huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dengan f test.

Hasil analisis varian pada Tabel 3 menunjukkan *intake* makanan dan kadar glukosa darah puasa tidak memiliki perbedaan bermakna antar kelompok penelitian. Namun, terdapat perbedaan signifikan pada kadar insulin puasa (p=0,000), indeks HOMA-IR (p=0,002) dan indeks HOMA-B (p=0,017).

Pembahasan

Penurunan daya cerna pada pati resisten singkong mengindikasikan kadar RS yang meningkat. Daya cerna pati merupakan kemampuan suatu enzim pemecah pati untuk

menghidrolisis pati menjadi unit-unit kecil. Daya cerna pati ditentukan dengan banyaknya pati yang dapat dihidrolisis menjadi komponen yang lebih sederhana dalam waktu tertentu [15]. Penurunan daya cerna pati terjadi karena peningkatan jumlah rantai polimer yang berbobot molekul rendah dan molekul amilosa rantai pendek.

Pati singkong alami memiliki kandungan amilopektin sebesar 51,24% dan amilosa sebesar 28,57% [16]. Pati dengan komponen amilopektin tinggi sangat sukar untuk berikatan sesamanya karena rantainya yang bercabang sehingga mudah mengalami gelatinisasi. Hal tersebut menyebabkan pati singkong memiliki suhu gelatinisasi yang sangat rendah (55-65°C) [17]. Pada proses pemanasan, granula-granula pati akan membengkak dan pecah sehingga pati tergelatinisasi [18]. Pati tergelatinisasi telah mengalami pembukaan struktur atau bertransformasi menjadi struktur yang lebih sederhana sehingga lebih mudah berinteraksi dengan enzim α -amilase tetapi memiliki viskositas yang kurang stabil. Retrogradasi mudah terjadi pada sebagian rantai amilosa sebagai struktur linear yang memfasilitasi ikatan silang dengan adanya ikatan hidrogen [19]. Pada saat diberi perlakuan pendinginan, terjadi penyusunan ulang molekul pati antara amilosa-amilosa dan amilosa-amilopektin yang berakibat pada penguatan ikatan pada pati dan membuat pati lebih sulit untuk tercerna.

Peningkatan kadar glukosa darah posprandial pada tikus model diabetes yang diinduksi diet tinggi lemak (HFD) dan *low dose Streptozotocin* (STZ) menunjukkan telah tercapai tahap toleransi glukosa terganggu. Diet tinggi lemak yang diberikan pada penelitian ini adalah kuning telur bebek sebanyak 1% berat tubuh atau 0,01 mL/gBB/hari. Telur bebek merupakan sumber kolesterol yang tinggi karena setiap 100 gr kuning telur mengandung 1000 mg kolesterol [20]. Kuning telur bebek memiliki kandungan 31,85% asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*), 52,49% asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid* atau MUFA), dan 15,66% asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid* atau PUFA) [21]. Diet tinggi asam lemak jenuh dapat menyebabkan peningkatan ekspresi SREBP-1 untuk sintesis asam lemak, trigliserida dan fosfolipid [22]. Peningkatan asam lemak bebas di sirkulasi dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin di jaringan nonadiposa seperti hepar dan otot skeletal. Injeksi STZ akan memicu terjadinya kerusakan dan nekrosis sel β

pankreas akibat aktivitas alkilasi DNA komponen *methylnitrosourea*. Adanya nekrosis sel β pankreas mengakibatkan produksi insulin menurun sehingga *uptake* glukosa oleh jaringan perifer juga mengalami penurunan. Hal tersebut akan menimbulkan hiperglikemia pasca administrasi makanan kaya glukosa yang dikenal dengan kadar glukosa darah posprandial.

Pemberian pati singkong alami dan pati resistensi singkong selama empat minggu efektif dalam menurunkan indeks HOMA-IR. Penurunan indeks HOMA-IR menunjukkan peningkatan efek supresif hormon insulin pada produksi glukosa hepatis. Hubungan level insulin dan glukosa plasma pada kondisi basal mencerminkan keseimbangan produksi glukosa hepatis dan sekresi insulin. Kadar glukosa plasma merupakan hasil produksi glukosa hepatis melalui proses glukoneogenesis. Hormon insulin yang disekresi oleh pankreas akan melewati vena porta dan melalui liver terlebih dahulu sebelum memasuki sirkulasi. Oleh karena itu, penurunan indeks HOMA-IR menunjukkan perbaikan pada homeostasis glukosa insulin yang diatur oleh mekanisme umpan balik negatif antara hepar dan sel β pankreas [23].

Kelompok P1 mengalami penurunan rata-rata indeks HOMA-IR sebesar 61,22. Pati singkong alami mengandung 9,69% komponen RS yang memiliki resistensi yang tinggi terhadap hidrolisis enzim α -amilase [10]. Kelompok P2 mengalami penurunan rata-rata indeks HOMA-IR sebesar 61,64. Pati resistensi singkong memiliki daya cerna pati yang lebih rendah dibanding pati alami. Namun, kelompok P2 tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok P1. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar RS di dalam pati singkong alami dan pati resistensi singkong memiliki kemampuan yang hampir serupa dalam menurunkan derajat resistensi insulin pada tikus model diabetes.

Pati resistensi (RS) dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan ekspresi PPAR dan fosforilasi AMPK. *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) merupakan sekelompok reseptor yang mengkode gen yang berperan dalam pengaturan metabolisme lemak [24]. Pada jaringan adiposa, fosforilasi AMPK akan mengaktifkan faktor transkripsi SREBP-1c yang menghambat sintesis asam lemak, kolesterol dan trigliserida serta menstimulasi ambilan asam lemak untuk oksidasi β di mitokondria. AMP-activated protein kinase (AMPK) dapat

meningkatkan utilisasi glukosa pada jaringan otot skeletal melalui fosforilasi Rab-GTPase-activating protein TBC1D1 yang menginduksi fusi vesikel GLUT4 dengan membran sel. Pada jaringan hepar, AMPK menghambat glukoneogenesis melalui inhibisi pada berbagai faktor transkripsi seperti *hepatocyte nuclear factor 4* (HNF 4) dan CREB regulated transcription coactivator 2 (CRTC2) [25].

Pemberian pati singkong alami dan pati resistensi singkong dapat meningkatkan indeks HOMA-B dibandingkan kelompok kontrol yang diberikan diet standar. Peningkatan indeks HOMA-B berhubungan dengan perbaikan disfungsi sel β pankreas. Perbaikan ini diperantarai oleh kemampuan RS dalam meningkatkan sekresi hormon GLP-1. Sekresi hormon ini bersifat bifasik dengan fase kedua diinduksi oleh adanya komponen nutrisi yang tidak tercerna di lumen usus. Aktivitas GLP-1 dapat menstimulasi peningkatan massa sel β pankreas dan *pancreatic insulin content* [9]. Pemberian GLP-1 pada tikus Goto-Kakizaki dapat meningkatkan proliferasi sel β [26] dan mencegah apoptosis islet pankreas pada manusia [27].

Pada penelitian ini, peningkatan indeks HOMA-B pada kelompok K2 justru lebih tinggi dibandingkan kelompok P1 dan P2. Hal ini dikarenakan tikus masih berada pada tahap *prediabetic state* yang ditandai dengan hiperinsulinemia-euglikemia. Pada kondisi ini sel β pankreas melakukan kompensasi melalui proliferasi dan hiperplasia sel β sehingga massa sel meningkat. Peningkatan massa sel β diperlukan untuk mensekresikan lebih banyak insulin sehingga kondisi homeostasis glukosa dapat tercapai. Indeks HOMA-B merupakan pemeriksaan *surrogate* derivat dari pengukuran kadar insulin dan glukosa darah puasa. Indeks HOMA-B sangat dipengaruhi oleh perubahan level insulin dalam sirkulasi sehingga penggunaannya terbatas ($r=0,44$) dalam memprediksi faktor risiko diabetes melitus tipe 2 [14, 28]. Lebih lanjut, peningkatan indeks HOMA-IR baik disertai peningkatan maupun penurunan HOMA-B menunjukkan faktor risiko diabetes melitus tipe 2.

Simpulan dan Saran

Tidak terdapat perbedaan signifikan pemberian diet pati singkong alami dan pati resistensi singkong terhadap indeks HOMA-IR dan HOMA-B pada tikus model diabetes. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka diperlukan penelitian lebih lanjut

mengenai pengaruh pemberian diet pati singkong terhadap gambaran histopatologi jaringan pankreas. Selain itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai analisis kadar RS pada pati resistensi singkong.

Daftar Pustaka

- [1] Olatunbosun ST. Insulin Resistance [Internet]. [Place Unknown]: Medscape; 2012 [updated 2017 Sep 18; cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview#a5>
- [2] Aggasarah AB. Rasio prevalensi resistensi insulin pada subjek dengan obesitas abdominal. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2015.
- [3] Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal tissue. News Physiol Sci [Internet]. 19: 92-96. 2004 Jun [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143200>
- [4] Soriano AA, Cruz-Cordero RD, Rosado JL, Gasca TG. 4-hydroxyisoleucine from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): effects on insulin resistance associated with obesity. Molecules [Internet]. 21(11): [about 12pp]. 2016 Nov [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://www.mdpi.com/resolver?pii=molecules21111596>
- [5] Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. Am J Clin Nutr [Internet]. 82(3): 559-67. 2005 Sept [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://www.ajcn.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16155268>
- [6] Merendino JJ, Jibrin J. The Best Life Guide to Managing Diabetes and Pre-Diabetes. New York: Simon & Schuster; 2009.
- [7] Mochizuki K, Sato Y, Takase S, Goda T. Changes in mucosal α -glucosidase activities along the jejunal-ileal axis by an Hm-HACS diet intake are associated with decreased lipogenic enzyme activity in epididymal adipose tissue. J Agric Food Chem [Internet]. 58: 6923-7. 2010 Jun [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20481469>
- [8] Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, Raggio AM, McCutcheon KL, et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 295(5): E1160-6. 2008 Nov [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796545>
- [9] Shen L. Dietary resistant starch improve maternal glycemic control in Goto-Kakizaki rat. USA: Louisiana State University; 2010.
- [10] Setiarto RH, Jenie BS, Faridah DN, Saskiawan I. Kajian peningkatan pati resisten yang terkandung dalam bahan pangan sebagai prebiotik. Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia [Internet]. 20 (3): 191-200. 2015 Des [cited 2017 Oct 14]. Available from: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/JIPI/article/view/10730/8297>
- [11] Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Folleto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in wistar rats. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 60 (2): 138-42. 2016 Apr [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27191048>
- [12] Wang Z, Yang Y, Xiang X, Zhu Y, Men J, He M. Estimation of the normal range of blood glucose in rats. Wei Shen Yan Jiu [Internet]. 39(2): 133-137. 2010 Mar [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459020>
- [13] Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MP. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 295(5): E1269-76. 2008 Nov [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90207.2008>
- [14] Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment (HOMA) and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the women's health initiative observational study. Diabetes Care [Internet]. 30(7): 1747-1752. 2007 Jul [Cited 2017 Des 12]. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=17468352>
- [15] Rhama D, Astuti D, Lusiawati S. Daya cerna pati. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2014.
- [16] Kustyawati ME, Sari M, Haryati T. Efek Fermentasi dengan *Saccharomyces cereviceae* terhadap karakteristik biokimia tapioka. Agritech [Internet]. 33(3): 281-7. 2013 Aug [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459020>

- from: <https://jurnal.ugm.ac.id/agritech/article/view/9549/7124>
- [17] Nasoetion A, Damayanti E. Ilmu gizi dasar. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2008.
- [18] Alamsier S. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka; 2009.
- [19] Faridah DN, Rahayu WP, Rahadi MS. Modifikasi pati garut (*Marantha arundinacea*) dengan perlakuan hidrolisis asam dan siklus pemanasan-pendinginan untuk menghasilkan pati resisten tipe 3. Jurnal Teknologi Industri Pertanian [Internet]. 23 (1):61-69. 2013 [cited 2017 Nov 8]. Available from: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/jurnaltin/article/view/7235/5654>
- [20] Sa'adah NN, Purwani KI, Nurhayati APD, Ashuri NM. Analysis of lipid profile and atherogenic index n hiperlipidemic rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1796) that given the methanolic extract of parijoto (*Medinilla speciosa*). AIP Conference Proceedings 1984 [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Nov 8]. Available from: <http://aip.scitation.org/doi/pdf/10.1063/1.4985422>
- [21] Polat ES, Citil OB, Garip M. Fatty acid composition of yolk of nine poultry species kept in their natural environment. Anim Sci Pap Rep [Internet]. 31(4): 363-68. 2013 Apr [cited 2017 Nov 8]. Available from: <http://www.ighz.edu.pl>
- [22] Shimano H. SREBPs: physiology and pathophysiology. The FEBS Journal [Internet]. 276(3): 616–21. 2008 Feb [cited 2017 Nov 8]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06806.x>
- [23] Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J Endocrine Metab [Internet]. 19(1): 160-164. 2015 [Cited 2017 Des 12]. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2015/19/1/160/146874>
- [24] Herawati H. Potensi pengembangan produk pati tahan cerna sebagai pangan fungsional. Jurnal Litbang Pertanian [Internet]. 30(1): 31-9. 2011 [cited 2017 Nov 8]. Available from: <http://ejurnal.litbang.pertanian.go.id/index.php/jppp/article/view/3444/2918>
- [25] Jeon, SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. Experimental and Molecular Medicine [Internet]. 48:e246. 2016 Jul [Cited 2017 Des 12]. Available from: <https://www.nature.com/articles/emm201681.ris>
- [26] Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. Diabetes [Internet]. 52(3): 734-40. 2003 Mar [Cited 2017 Des 12]. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12606515>
- [27] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Calzi SL, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology [Internet]. 144(12): 5149-58. 2003 Des [Cited 2017 Des 12]. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2003-0323>
- [28] Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. Diabetes Care [Internet]. 19: 1138–1141. 1996 Oct [Cited 2017 Des 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886564>.